

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

683

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Léon DORFMAN

Né le 18 Août 1924, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1951

De l'étiologie
du
syndrome de Gougerot - Houwers - Sjögren

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léon DORFMAN

Né le 18 Août 1924, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1951

De l'étiologie
du
syndrome de Gougerot - Houwers - Sjôgren

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu BROCCQ (P.)
	Saint-Antoine CADENAT (F.)
	Salpêtrière MONDOR (H.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BENARD (H.)
	Bichat LAROCHE (G.)
	Cochin HARVIER (P.)
	Pitié LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine de Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale . .	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.)
	DEBEYRE (J.)		OLIVIER (Cl.)
	DELMAS (A.)		PADOVANI (P.)
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.) Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale	POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.)
	BUSSER (F.)		VERNE (J.-M.)
	FASQUELLE (R.)	Pathologie médicale	MERKLEN (P.) BERNARD (J.) BOUDIN (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.)		CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.) ETTORI (J.) Pr. s. ch.		DOMART (A.) DREYFUS (Gilbert)
	JAYLE (M.-F.)	Pédiatrie	FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.)
	SCHAPIRA (G.)		LAMY (M.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.)
Dermato- syphillographie	DEGOS (R.) BULLIARD (H.) Pr. s. ch.		PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.)
	COUJARD (R.)	Pharmacologie	TURIAF (J.) LAPLANE (R.) MARIE (J.)
	DESCLAUX (P.)		LEVY (Mlle J.) Pr. s. ch.
Hydrologie	DEBRAY (C.)		CHEYMOL (J.-H.)
	BOYER (J.)	Physiologie	BARGETON (D.) PARROT (J.-L.) DOGNON (A.)
	DEPARIS (M.)		Pr. s. ch.
Médecine légale	DEROBERT (L.) GAULTIER (J.) N...		DJOURNO (A.) GOUGEROT (L.)
	SEZE (S. de)	Psychiatrie	BARUK (H.)
	GRASSET (J.)		Psychiatrie infantile
Neurochirurgie	LEPAGE (F.)		MICHAUX (L.)
	MAYER (M.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
	MERGER (R.)		BROUET (G.) Chargé d'ensemblg
Neurologie	RAVINA (J.) VARANGOT (J.) OFFRET (G.)	Urologie	KUSS (R.)
	DESVIGNES (P.)		
	HALPHEN (E.) Pr. s. ch.		
Oto-rhino- laryngologie	MADURO (R.) BRUMPT (L.)		
	CHABAUD		
	ABOULKER (P.)		
Parasitologie	BAUMANN (J.) GOSSET (J.)		
Parasitologie coloniale ff			
Pathologie chirurgicale			

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*).
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	MARCHAL (G.)
	FUNCK-		MOUQUIN (M.)
	BRENTANO (P.)		SOULIE (E.)
	MENEGAUX (G.)	Clinique obstétricale . .	DIGONNET (L.)
	PATEL (J.)		ECALLE (G.)
Clinique médicale . . .	SICARD (A.)		LACOMME (M.)
	BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique	SUREAU (M.)
	BROUET (G.)		RENARD (G.)
	CACHERA (R.)		AUBIN (A.)
	DELARUE (A.)	Clinique urologique . . .	COUVELAIRE (R.)
	GARCIN (J.)		
	HAGUENAU (M.)		
	LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).

Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153323_0091

A MA MERE

A MON PERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI GOUGEROT

Professeur de la Chaire de Clinique
des Maladies Cutanées et Syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury
de thèse.*

Hommages respectueux de son élève.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. AZERAD

Médecin des Hôpitaux
Chef de Service à l'Hôpital Beaujon

*Qui a bien voulu nous confier des
observations faisant le sujet de notre
thèse.*

Avec toute ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES GRUPPER

Assistant des Hôpitaux

*Qui nous a donné l'idée de notre sujet
et nous a si aimablement aidé dans son
élaboration.*

Avec toute ma gratitude.

HISTORIQUE

C'est à la séance de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie du 12 novembre 1925 que notre Maître, le Professeur GOUGEROT, décrit et isole un syndrome caractérisé par une « insuffisance progressive et une atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois des muqueuses nasale, laryngée, vulvaire), marquée par une sécheresse complète de la bouche avec troubles trophiques consécutifs de la muqueuse et infections secondaires surajoutées ».

On connaissait déjà auparavant la kératite filamenteuse, la xérostomie et la xérodermie, mais isolément et sans voir de rapports entre ces trois affections. C'est à notre Maître GOUGEROT que revient le mérite d'avoir isolé un syndrome particulier d'atrophie muqueuse et glandulaire étendue dont font partie, entre autres, ces trois symptômes.

En 1927, HOUWERS, se basant sur dix cas personnels, insiste sur la fréquence des polyarthrites initiales ou accompagnant les autres symptômes.

En 1936, SJÖGREN, ophtalmologiste suédois, décrit une affection caractérisée par de la kérato-conjonctivite et surtout par une diminution ou un arrêt de la sécrétion des glandes lacrymales et salivaires, ainsi que des glandes des voies aériennes supérieures; le parenchyme glandulaire est le siège d'atrophie et de sclérose et, en dehors de la kérato-conjonctivite sèche, il apparaît de la xérostomie, de la rhinite, de la pharyngite et de la laryngite sèches. L'augmentation de la vitesse de sédimentation, une altération de l'hémogramme, des symptômes d'arthrite et d'infections focales apparaissent également.

Ces travaux nous valent le retour du syndrome en France sous le nom de syndrome de Sjögren; et c'est récemment que la priorité de GOUGEROT a été reconnue et l'affection dénommée syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. TOURAINE a proposé le terme de xérodermostéose.

C'est une affection qui n'est pas rare : TOURAINE relève une centaine de cas dans la littérature, et les cas publiés seraient certainement plus nombreux si l'attention était plus attirée vers ce syndrome.

LES DIVERSES CONCEPTIONS ÉTIOLOGIQUES DU SYNDROME

La pathogénie a été diversement interprétée :

- 1° Origine infectieuse : focal infections, maladie de Bouillaud, syphilis héréditaire, virus spécial à élection tissulaire;
- 2° Forme du rhumatisme chronique, en particulier polyarthrite chronique évolutive : DE SÈZE pense qu'il pourrait y avoir une origine commune à ces deux affections;
- 3° Dysendocrinie, ovarienne en particulier, surtout en raison de sa prédominance chez la femme aux environs de la ménopause : mais souvent l'examen spécial reste négatif;
- 4° Troubles sympathiques (vaso-constriction par altération du sympathique cervical) : des échecs ont soldé les thérapeutiques découlant de cette hypothèse. Signalons que pour les auteurs américains les glandes salivaires et lacrymales sont innervées par des nerfs sécrétoires issus de deux noyaux bulbaires et de ganglions thoraciques du S.N.A. Certaines aires corticales exerceraient une influence régulatrice sur le sympathique et le parasympathique, et par là sur les sécrétions salivaires. Le noyau salivaire supérieur commande les glandes lacrymales, sous-maxillaires et sublinguales, l'inférieur les parotides. L'excitation de ces noyaux provoque une vaso-dilatation. Les ganglions sympathiques thoraciques innervent les trois glandes salivaires. Leur excitation provoque une vaso-constriction et une sécrétion de salive muqueuse des

- sous-maxillaires et sublinguales (mais pas de salive parotidienne dont la sécrétion est uniquement séreuse);
- 5° Origine endocrino-sympathique : atteinte du sympathique dans les centres thalamiques ou sous-thalamiques d'origine avitaminique, toxique ou plutôt infectieuse;
 - 6° plus intéressantes paraissent les hypothèses basées sur des avitaminoses, en particulier C, sur laquelle a insisté DEGOS. Nous reviendrons là-dessus. D'autres vitamines ont été mises en cause : A, B2, B6. THIERS a obtenu de nettes améliorations par un traitement plurivitaminique (E, C, B2, B6);
 - 7° Enfin TOURAINE soulève récemment l'hypothèse de l'origine toxique possible de ce syndrome en raison de l'analogie de ses lésions osseuses avec celles notées au cours de certaines intoxications par le fluor. Mais en réalité, une telle hypothèse est-elle réellement valable, étant donné que dans les fluoroses expérimentales on trouve une ostéoporose, alors que dans les fluoroses signalées comme intoxications professionnelles on voit plutôt des lésions d'ostéopétrose (marmorskelett) ?

En définitive, les traitements divers, médicamenteux, chirurgicaux ou locaux découlant de ces hypothèses n'ont abouti qu'à des résultats partiels, temporaires, peu satisfaisants et inconstants, sauf pour la vitamine C qui a donné des résultats nets.

Nous avons eu la chance de pouvoir suivre, dans le service de Dermatologie du Professeur GUGEROT à l'hôpital Saint-Louis, et dans le service d'Endocrinologie du Docteur AZERAD à l'hôpital Beaujon, cinq malades présentant un syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren : quatre de ces malades présentaient une nette anémie hypochrome, la cinquième une hypochromie sans anémie.

Nous voudrions montrer dans ce travail, à la lumière de ces cinq cas nouveaux, que le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren fait partie en réalité des signes cutanéomuqueux de l'anémie hypochrome essentielle achylique de Hayem-Faber, cette anémie étant évidente, ou parfois latente, le syndrome

méritant alors le terme de métanémie selon la conception du Professeur P. CHEVALLIER émise il y a déjà une quinzaine d'années.

Pour CHEVALLIER, les altérations des différents appareils de l'organisme que l'on rencontre habituellement au cours des anémies ne sont pas directement provoquées par le syndrome anémique lui-même. Ces altérations, y compris les troubles hématologiques, n'ont pas de relations de cause à effet entre elles mais sont en quelque sorte indépendantes pathogéniquement, non subordonnées les unes aux autres. Toutes sont sur un même plan et toutes dépendent également d'un même facteur, connu (toxique, infectieux, cancéreux ou parasitaire) ou inconnu (anémie de Biermer, anémie hypochrome essentielle) : ce facteur commun donnera des syndromes divers plus ou moins associés selon les cas : syndrome sanguin, digestif, cutané, osseux...

Le syndrome sanguin existe d'ordinaire nettement, ce qui permet de ranger facilement les autres syndromes dans le même cadre clinique. Mais il est des cas où les altérations hématologiques sont modérées, ou même absentes : et l'on rencontre à l'état isolé, ou du moins sans signes d'anémie, les syndromes qui accompagnent habituellement le syndrome anémique. Dans ces cas, le facteur connu ou inconnu crée ces syndromes sans provoquer l'hémopathie habituelle.

Ces pour ces formes cliniques ou ensembles de formes cliniques sans anémie des maladies typiquement caractérisées surtout par une hémopathie grave, que CHEVALLIER a créé le terme de métanémies (pour ne pas dire anémies sans anémie). Les plus fréquentes et les plus nombreuses de ces métanémies sont les métanémies chlorotiques. Pour CHEVALLIER, les chloroses qui donnent des dermatoses sont celles qui s'accompagnent sinon d'emblée du moins après une certaine durée d'évolution de lésions atrophiques des muqueuses, en particulier d'atrophie gastrique diffuse, caractère particulier des métanémies chlorotiques avec l'absence d'éosinophilie sanguine. Ces lésions d'atrophie muqueuse existaient chez nos cinq malades, puisqu'elles constituaient précisément le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren; l'atrophie gastrique a été vérifiée égale-

ment d'une façon indirecte par tubage après insuline et chez une d'entre elles par gastroscopie. Enfin, caractère indispensable, le fer à hautes doses et longtemps poursuivi doit guérir les métanémies chlorotiques comme il guérit la chlorose : c'est ce qu'a montré l'expérience, et ce que nous avons pu vérifier dans nos observations.

Nous devons signaler que des hypothèses dans ce sens avaient été émises en 1938 par le Professeur GOUGEROT qui, à l'occasion d'un nouveau cas publié avec CARTEAUD, compare ce syndrome au syndrome de Plummer-Vinson, note l'atrophie de la muqueuse dans les deux cas et préconise un essai de traitement par le fer; en 1939 par Cl. SIMON qui remarque les analogies avec le syndrome d'anémie hypochrome achylique; en 1944 par DEGOS qui pose la question des rapports de ce syndrome et des altérations semblables constatées au cours des anémies hypochromes achyliques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Recueillie dans les services du Prof. GOUGEROT et du Docteur AZERAD

Madame M..., soixante-huit ans, consulte en mars 1950 le P. GOUGEROT pour stomatite diffuse avec chéilite, sécheresse pénible et douloureuse de la langue et de la bouche, et perlèche rebelle. Ces symptômes permettent de poser d'emblée le diagnostic de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.

Antécédents personnels : on note une gastro-entérostomie pour ulcère duodénal en 1928 et une gastrectomie pour ulcère peptique en 1933.

En 1942, ostéoporose traitée par calcium I.V. : on note à cette occasion une ascension de la coupole diaphragmatique gauche.

Histoire de la maladie : depuis deux ans, dysphagie caractérisée par une impression de brûlure et de sécheresse des lèvres, de la langue surtout au niveau de sa pointe, et de la face interne des joues, s'accroissant lors de l'ingestion d'aliments.

Examen clinique : pâleur manifeste des téguments : la peau est cireuse, avec une légère pigmentation péri-buccale, et quelques taches de lentigo. De plus pâleur des sclérotiques qui paraissent bleutées.

Les lèvres sont décolorées et présentent de la perlèche; la langue est uniformément décapillée et petite; la muqueuse jugale est pâle; la sécrétion salivaire est nettement diminuée.

La peau est sèche, avec absence totale de transpiration; les ongles présentent de la koïlonychie, ils sont amincis, avec bord libre cassant et relevé vers le haut, et présentent quelques stries longitudinales; les ongles les plus concaves ont des stries transversales. Pas d'anomalies des ongles des orteils.

Sécheresse de la vulve, sans aspect de kraurosis.

Appareil cardio-vasculaire : palpitations au moindre effort et à la moindre ingestion d'aliments, douleurs constrictives provoquées par l'effort et le froid, légère insuffisance cardiaque; T.A. : 12-6.

Appareil digestif : alimentation difficile en raison de la dysphagie et des palpitations que provoque l'ingestion d'aliments. Alternatives de diarrhée et de constipation. Foie et rate de volume normal. Amaigrissement d'une dizaine de kilog en quelques années.

Système nerveux : rien d'anormal, en particulier pas de syndrome neuro-anémique.

Examens de laboratoire.

Examen hématologique :

G.R. = 3.540.000 : anisocytose avec poikilocytose, microcytose et polychromatophilie;

Hb = 50 %; — V.G. = 0,76;

G.B. = 7.200; — poly neutro = 75; — lympho = 21; — mono = 4.

Fer sérique : 20 γ .

Ponction sternale : sensiblement normale, avec réaction érythroblastique. Les normoblastes sont de petites taille avec peu de cytoplasme, le plus souvent basophiles (signe d'hypochromie (MALLARMÉ).

Radio thoracique : cœur globalement augmenté de volume, débord droit, aorte un peu déroulée, calcifications de la crosse. La coupole diaphragmatique gauche très ascensionnée refoule en haut la masse du ventricule gauche. Aspect de lésions fibro-calcaires des deux sommets pulmonaires.

E.C.G. : aspect de coronarite, onde T négative en D1, D2, V4, V6.

Radio gastrique : conservation d'une très grande partie de l'estomac. Aéro-gastrie considérable avec ascension et immobilité de la coupole diaphragmatique gauche. Pas de hernie, pas d'image d'ulcus de la bouche.

Tubage gastrique après insuline :

	Glycémie	HCl libre	Acidité totale
Avant l'insuline	1,49	0	0,80
Après 1/2 h.	1,36	0	0,91
Après 1 h.	1,41	0	1,25
Après 1 h. 1/2	1,45	0	2,30
Après 2 h.	1,49	0	1,82
Après 2 h. 1/2	1,45	0	1,47
Après 3 h.	1,45	0	1,14

Complet hépatique dans le sang :

Cholestérol E/T = $0,90/1,80 = 0,50$.

Bilirubine = 20 mg.

Thymol-test = 20 unités Meunier.

Céphaline-test = 0.

Urée sanguine = 0,20 g. %. La malade présente de la pollakiurie nocturne.

Squelette : ostéoporose diffuse cervicale; présence d'ostéophytes.

Traitement prescrit : fer I.V.; HCl et pepsine en solution per os.

Fin avril 1950 : la malade a reçu quotidiennement pendant 20 jours :

- un injection intra-veineuse de 20 mg. de fer trivalent;
- six comprimés de protoxalate de fer 0,40 g. + acide ascorbique 20 mg + papaïne 0,10 g.;
- trois cuillerées à café d'une solution de HCl à 3,8 % et de pepsine à 1 %.

Le résultat est une réparation apparente de l'anémie, une recoloration de la peau et des muqueuses, une atténuation de la koïlonychie, une diminution des palpitations et une disparition des douleurs constrictives thoraciques. Par contre, difficulté de l'alimentation, sensations de brûlures avec les aliments sucrés; le dentier n'est pas supporté.

L'E.C.G. montre une nette amélioration : les ondes T sont redevenues positives et ceci avec le seul traitement antianémique.

Mai 1950 : aspect moins dystrophique des ongles dont les trois premiers semblent reprendre une convexité normale. Diminution manifeste des signes fonctionnels buccaux : la malade supporte les mets vinaigrés, mais persistance des douleurs avec le sucre. Objectivement la muqueuse buccale est beaucoup plus humide, mais persistance de la dépapillation de la langue et de la perlèche.

Les examens de laboratoire montrent :

1° examen hématologique :

G.R. = 4.320.000 anisocytose et anisochromie;

Hb = 70 %; — V.G. = 0,81;

G.B. = 6.800; — métamyélocytes = 3;

poly neutro = 69; — éosino = 1; — lympho = 25; — mono : 2.

2° complet hépatique :

cholestérol E/T : 0,90/1,80 : 0,50.

bilirubine : 20 mg.

thymol-test : 20 unités Meunier.

céphaline-test : 0.

3° tubage gastrique après insuline :

	HCl libre	Acidité totale
n° 1 (avant insuline)	0	1,47
n° 2 (après insuline)	0	0,75
n° 3	0	1,07
n° 4	0	0,21
n° 5	0	0,95
n° 6	0	0,91
n° 7	0	1,29

Présence nette de bile dans les prélèvements n° 2, 3, 4, 5, 6; présence de sang +++ dans le n° 5; + dans le n° 6.

Novembre-décembre 1950 : ne prend plus de médicaments depuis plus de deux mois. Ongles en moins bon état, récédive de la perlèche, digestions moins bonnes, mais pas de dysphagie; disparition des douleurs linguales. Douleurs de l'hypochondre gauche avec irradiations en ceinture, sans nausées ni constriction, douleurs spontanées et provoquées par la palpation.

Examen hématologique :

G.R. : 4.420.000; — Hb : 85 %; — V.G. : 0,96;

G.B. : 7.000; — poly neutro : 71; — lympho : 27 — mono : 2.

Radioscopie de l'estomac : énorme poche à air.

Janvier 1951 : douleurs rhumatismales cervicales et du genou droit. A eu une crise angineuse de dix minutes fin décembre.

Le syndrome anémique a cliniquement disparu mais la langue est dépaillée sur les bords, avec aspect leucokératosique du tiers antérieur. Les ongles sont normaux, la pâleur a disparu, pas de syndrome neuro-anémique. Récidive de la perlèche.

• Traitement anti-anémique et anti-rhumatismal.

Mars 1951 : constipation suivie quelques jours plus tard d'un melaena de celles noires et liquides, quatre selles par jour. La malade est extrêmement pâle, très fatiguée depuis un mois.

La langue est décapillée par endroits; persistance de la perlèche; pas de brûlures à la prise des aliments; koïlonychie.

T.A. : 11,5-5; souffle systolique mitro-aortique; pouls à 90, régulier. Le foie, sensible, débordé de deux travers de doigts; pas de splénomégalie. L'E.C.G. montre : axe normal $+40^\circ$, onde T, PR et QRS normaux. Décalage de ST en D1, D2, D3, T négatif asymétrique dans les mêmes dérivations. Dans les dérivations précordiales : T négatif en V2, très négatif et pointu avec décalage ST en V4, négatif et asymétrique en V6. Conclusion : surcharge ventriculaire gauche avec ischémie myocardique; aggravation par rapport aux E.C.G. antérieurs.

La numération montre une anémie à 1.800.000. On fait deux transfusions qui recolorent la malade. Les examens hématologiques successifs faits dans le courant du mois montrent :

— Le 23 mars :

G.R. : 1.870.000 anisocytose et anisochromie; poïkilocytose, polychromatophilie, quelques normoblastes;

G.B. : 7.800.

— Le 26 mars :

G.R. : 2.865.000; — G.B. : 4.600.

— Le 29 mars :

G.R. : 2.890.000; — G.B. : 4.300.

Plasmocytes : 2 %; — métamyélocytes : 14 %.

Le taux de prothrombine est à 100 %; l'urée sanguine à 0,20 g.

La malade a reçu comme traitement : HCl et pepsine en solution, protoxalate de fer 3 g. par jour et des injections I.V. de fer trivalent (20 mg).

Radiographies du tube digestif (avril 1951) : bon fonctionnement de la bouche de gastrectomie; pas d'ulcus peptique; pas de lésions organiques sur l'estomac.

Pas de lésion organique de l'intestin.

Radiographies osseuses : scoliose accentuée, décalcification diffuse.

En résumé : malade associant un syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, un syndrome d'anémie hypochrome avec 3.540.000 G.R. et V.G. à 0,76 avec microcytose et normoblastes typiques d'hypochromie dans la moelle sternale, une sidérémie

à 20 γ , une achlorhydrie totale au tubage à l'insuline, des douleurs thoraciques constrictives à type d'angor avec aspect de coronarite à l'E.C.G.

Il est intéressant de noter que le traitement anti-anémique, outre la guérison du syndrome sanguin et du syndrome cutané-muqueux, a aussi à lui seul amené une nette amélioration du syndrome angoreux clinique et électrocardiographique (ondes T redevenues normales). A l'occasion d'une rechute intense de l'anémie, l'E.C.G. a montré une nette aggravation.

OBSERVATION N° 2

Recueillie dans le service du Docteur AZERAD

Madame L..., trente-neuf ans, consulte en mars 1950.

Histoire de la maladie : depuis six ans la malade se plaint d'une dysphagie qui s'est installée brutalement, dysphagie suivant immédiatement la déglutition avec sensation d'arrêt dans la région rétro-manubrienne, empêchant l'alimentation, rendant impossible la déglutition des solides et des liquides, et ne tolérant que le passage des bouillies. C'est à cette dysphagie que la malade attribue la pâleur actuelle, l'anémie et l'amaigrissement qu'elle accuse depuis.

Depuis quatre ans elle se plaint de sensations de brûlures de la langue avec sécheresse de la bouche et des lèvres qu'elle est parfois obligée d'humecter.

En mars 1950, en raison de la dysphagie haute, précoce et persistante malgré des traitements variés (dont seul un traitement martial per os avait amené une légère amélioration), elle consulte le Docteur AZERAD qui, frappé par la pâleur, les troubles cutanés et muqueux et la koïlonychie, porte le diagnostic d'anémie hypochrome dysphagique avec syndrome de Plummer-Vinson et syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, diagnostic confirmé par le Professeur GOUGEROT lui-même.

Examen clinique : malade pesant 48 kg pour une taille de 1,55 m; pâle, asthénique, accusant de la dysphagie, des sensations de brûlures de la langue, de la sécheresse de la bouche.

Peau et muqueuses sont pâles, et les sclérotiques légèrement bleutées; de plus la peau est sèche avec absence totale de sudation; les poils sont secs et cassant; on note une légère pigmentation du cou.

Les lèvres sont sèches, par endroits fendillées, desquamant superficiellement, avec perlèche bilatérale.

La langue est sèche, complètement décapillée, aussi bien sur les bords que sur le dos, lisse, comme vernissée, rose pâle; sa protrusion est limitée.

Il existe une ligne médiane longitudinale en Y de leucokératose légère opaline.

La muqueuse jugale est pâle dans son ensemble et présente, en arrière des deux commissures, un triangle érosif prolongeant la perlèche, dont la muqueuse rouge carminé couverte de quelques stries leucokératosiques saigne facilement.

Les ongles ont l'aspect typique de la koïlonychie pour les deux pouces et les deux index, et de platonychie pour les autres doigts; de plus, tous sont cassants. Aux dires de la malade, ces déformations unguéales évolueraient par poussées, et se seraient atténuées après la médication martiale qu'elle avait reçue. Pas de modification des ongles des orteils.

La malade a remarqué une diminution de la sécrétion lacrymale, mais l'épreuve de Schirmer est normale.

On note enfin une sécheresse de la vulve, sans autres modifications.

L'examen général ne montre rien de très particulier :

— système cardio-vasculaire : on note des palpitations; T.A. : 16-10;

— radioscopie thoracique cœur-poumons : rien d'anormal;

— abdomen : pas de clapotage à jeûn, foie normal, la rate déborde de deux travers de doigts;

— système nerveux, système articulaire et appareil visuel sont normaux.

Examens de laboratoire.

Examen hématologique :

G.R. : 4.745.000 anisocytose avec microcytose, poïkilocytose et polychromatophilie;;

Hb : 60 %; — V.G. : 0,63;

pnly neutro : 65; — éosino : 1; — baso : 0; lympho : 32; mono : 2.

Fer sérique : 25 γ. L'épreuve de surcharge montre une forte élévation de la teneur en fer. On note en effet : une élévation à 270 γ 2 h. 1/4 et à 400 γ 5 h. après l'absorption de 200 mg. de fer bivalent, alors que normalement elle n'est que de 100 à 200 γ au maximum.

Tubage gastrique après insuline :

	Glycémie	HCl libre	Acidité totale
Avant insuline	1,41	0	0,77
Après 1/2 h.	1,08	0	0,69
Après 1 h.	0,88	0	0,77
Après 1 h. 1/2	0,96	0	0,62
Après 2 h.	1,	0	0,66
Après 2 h. 1/2	1,16	0	0,55
Après 3 h.	1,20	0	0,58

Complet hépatique dans le sang :

cholestérol E/T : 1,1/1,75 : 0,62

bilirubine : 20 mg.

thymol-test : 20 unités Meunier.

Complet hépatique dans les urines :

sels et pigments biliaires : 0

urobiline : +

Calcémie : 121 mg.

Glycémie à jeûn : 1,04 g.

Radiographie de l'estomac : pas de hernie diaphragmatique mais modification axiale de l'estomac. De plus dilatation et disparition de la segmentation et des plis sur les clichés pris 1 h. 1 2 et 2 h. après l'ingestion.

Radiographie osseuse : pas de rhumatisme, mais décalcification diffuse discrète.

En résumé : il s'agit d'une malade associant depuis six ans une anémie hypochrome essentielle de Hayem-Faber avec achylie et anachlorhydrie, un syndrome de Plummer-Vinson et un syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.

On prescrit un traitement composé de :

- fer trivalent en combinaison organique, en ampoules de 20 mg.
- de fer : une injection intra-veineuse quotidienne pendant quinze jours
- protoxalate de fer sous forme de comprimés à 0,40 g. contenant également de l'acide ascorbique 20 mg. et de la papaïne 0,10 g : six comprimés par jour;
- enfin acide chlorhydrique et pepsine en solution : trois cuillerées à café par jour.

La malade n'est revue qu'en avril 1951, soit un an plus tard. Le traitement suivi a été le suivant : trente injections bi-quotidiennes de fer I.V. (20 mg.) et protoxalate de fer 2,40 g. par jour en comprimés composés pendant quatre mois. Dès le début du traitement la dysphagie s'était améliorée; après la dixième injection la sécheresse de la bouche avait disparu et la peau était redevenue normale. Après la fin du traitement la dysphagie avait disparu, humidité des muqueuses et transpiration étaient redevenues normales. De temps en temps la malade a encore de la préhèche.

Actuellement il n'y a plus de sécheresse de la bouche ni des yeux, pas de dysphagie; la langue est encore décapillée par endroits sur la ligne médiane, la peau et les ongles sont normaux. La malade n'est plus fatiguée, son teint est coloré.

L'examen hématologique montre encore cependant 5.000.000 de G.R. mais avec microcytose et anisochromie importante, Hb = 90 %, V.G. = 0,90, G.B. = 10.400, poly. neutro. = 73, éosino. = 1, baso. = 1, lympho = 23, mono = 2. Le fer sérique est à 80 γ , donc nettement amélioré par rapport au premier dosage, mais encore insuffisant. On prescrit une nouvelle série de fer I.V.

En résumé : il s'agit d'une malade associant un syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, un syndrome de Plummer-Vinson et une anémie légère surtout hypochromique, avec fer sérique particulièrement bas. Malgré la guérison clinique apparente après traitement ferrique, le taux de la sidérémie n'est pas absolument normal bien que très nettement amélioré. On prescrit donc une nouvelle série de fer I.V.

OBSERVATION N° 3

Madame B..., quarante-neuf ans, consulte en février 1950.

Elle présente depuis un an une sécheresse de la bouche, des yeux et de la vulve. Elle accuse une sensation de sécheresse très marquée de la bouche, de la langue et de la gorge.

La langue présente une décapillation marginale; les parotides sont nettement augmentées de volume et palpables, mais indolores.

Peau citréine sur le cou.

Les larmes sont rares (psychiques, pleurer réflexe, etc.) : par contre, le liquide prélacrymal est normal, l'épreuve du rose Bengale négative. L'épreuve de Schirmer est perturbée : 14 mm. pour l'œil droit et 11 mm. pour l'œil gauche (Docteur MORAX).

Par ailleurs, la malade est bien réglée; elle n'a pas été sous-nutrie; elle a quatre à cinq selles par jour.

L'examen hématologique montre :

G.R. = 3.120.000 — Hb = 50 % — V.G. = 0,80.

G.B. = 11.400 — poly. neutro. = 73 — éosino = 2 — baso = 0 —
lympho. = 23 — mono. = 2.

Les résultats du fer sérique sont discordants :

— Docteur SCHAPIRA : 125 γ .

— Hôtel-Dieu : 85 γ .

Tubage gastrique après insuline :

	Glycémie	HCl libre	Acidité totale
	—	—	—
Avant insuline	1,49	0	0,48
Après 1/2 h.	0,80	0	0,51
1 h.	1,18	0,20	1,29
1 h. 1/2	1,22	0	0,98
2 h.	1,26	0,58	0,94
2 h. 1/2	1,30	0	0,82
3 h. 1/2	1,20	0	0,28

A noter un léger malaise et quelques sueurs après l'injection d'insuline; d'autre part, on trouve de la bile dans les prélèvements après 1 h. 1/2 et après 3 h. 1/2.

Traitement prescrit : proxalate de fer (en comprimés composés), HCl et pepsine en solution.

Après un mois de ce traitement : amélioration certaine, aspect beaucoup moins sec des lèvres, disparition totale de la glossite décapillante marginale et de la perlèche. On ajoute du fer trivalent I.V. quotidien.

Revue après quatre mois : la malade n'a reçu que six I.V. de fer. Poussée de streptodermie. Dans l'ensemble, la malade est moins pâle, la perlèche a disparu, les sensations de brûlures de la langue ont disparu.

La malade est revue en avril 1951 : elle va bien, elle n'a plus de sécheresse de la bouche ni des yeux ni de la vulve; elle pleure bien et les larmes sont en quantité normale. La langue est repapillée, les ongles

sont normaux. Mais c'est une maladie indocile à qui il n'a pas été possible de refaire un examen hématologique.

En résumé : syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren avec anémie hypochrome. Guérison clinique par le fer. Mais on n'a pas pu malheureusement vérifier ce résultat par les examens de laboratoire.

OBSERVATION N° 4

Madame P..., cinquante-six ans, consulte en janvier 1950.

Cette malade, porteuse d'un appareil dentaire, se plaint depuis un an d'une légère sécheresse de la bouche, sans dysphagie.

Elle est porteuse d'une chéilite du type streptococcique et sa langue présente deux plaques décapillées à sa partie postérieure. Traitement : vitamine E, pommade au calomel.

Six mois plus tard, l'état de la malade est stationnaire, la sécheresse de la bouche s'est accentuée, elle présente une chéilite sèche importante, une glossite décapillante et une légère koïlonychie.

L'examen hématologique montre :

G.R. = 3.850.000 — Hb = 65 % — V.G. = 0,84.

G.B. = 9.000 — poly. neutro. = 74 — éosino. = 1 — baso = 0 —
lympho. = 22 — mono. = 3.

Tubage gastrique après insuline :

	HCl libre	Acidité totale
	—	—
Avant insuline	1,25	2,06
Après 1/2 h.	0	0,22
1 h.	2,25	1,95
1 h. 1/2	0,32	1,25
2 h.	0,46	1,23
3 h.	0,27	0,93

Traitement prescrit : protoxalate de fer, extrait de foie.

La malade est revue en avril 1951 : elle a suivi le traitement suivant : protoxalate de fer 2,40 g. par jour pendant trois mois et extrait de foie 25 injections I.M. biquotidiennes.

La sécheresse de la bouche s'est atténuée mais se manifeste encore par moments; langue et ongles sont normaux; par contre, perlèche et chéilite

persistent. Le fer sérique est à 120 γ . L'examen hématologique montre : G.R. = 3.570.000 — Hb = 70 % — V.G. = 0,98 — G.B. = 5.500 — poly. neutro. = 62 — éosino. = 2 — grands mono. = 4 — moyens mono. = 13 — lympho. = 19.

OBSERVATION N° 5

Recueillie dans les services de Dermatologie du Professeur GOUGEROT et d'Endocrinologie du Docteur AZERAD.

Madame G..., cinquante-cinq ans, consulte en novembre 1950.

Antécédents personnels : ablation d'une tumeur de la région du sillon génito-crural gauche, suivie trois jours après d'un eczéma siégeant à la face interne des cuisses, sur les grandes lèvres, les fesses et la région péri-anale (eczéma consécutif à l'application de poudre de sulfamides). La tumeur avait été remarquée en 1939 et s'était ouverte à la paroi en 1943.

Histoire de la maladie : la malade entre pour anémie constatée après traitement radiothérapique pour eczéma récidivant.

Le début des troubles semble remonter à juin 1949, date à laquelle survient une poussée d'eczéma de même siège qu'en 1943, mais cette fois très prurigineux et très douloureux. Cette poussée est suivie d'une autre plus importante encore par son intensité douloureuse et par sa résistance aux traitements habituels. Elle ne cédera qu'au bout de six mois après une série de séances de rayons X faites en mars 1950.

En même temps que cette poussée apparaît une glossite et une pharyngite (langue très rouge, enflée et douloureuse) empêchant la mastication et la déglutition. Ces troubles bucco-pharyngés s'atténuèrent lorsque apparut peu de temps après une localisation eczémateuse cervico-thoracique qui elle ne dura que quatre mois et disparut par simple traitement par pommade.

La glossite avec dysphagie a entraîné une anorexie croissante ainsi qu'un amaigrissement et un affaiblissement progressifs. La malade, qui a la bouche sèche, doit boire pour déglutir plus facilement.

En octobre 1950, nouvelle poussée d'eczéma de siège ano-génital que l'on traite de nouveau par 5 séances de rayons X. C'est à la suite de ce traitement que l'on constate une anémie à 1.280.000.

En résumé, il s'agit d'une anémie très importante à la suite de poussées d'eczéma récidivant traité par rayons X, chez une malade se plaignant de sécheresse de la bouche avec dysphagie.

Examen clinique : malade pesant 40 kg 500 pour une taille de 1 m. 58. Elle est d'une pâleur extrême, cirreuse. Elle a maigri de 12 kg depuis quinze mois environ.

La langue est pâle, décapillée, fendillée, lisse et vernissée.

La peau est sèche; on note un vitiligo de la région ano-périnéo-génito-pubienne et du dos des pieds, et une hypoekératose folliculaire sous-orbitaire et de l'aile gauche du nez.

Léger œdème des membres inférieurs.

Ganglions sous-maxillaires et sous-mentaux, carotidiens, axillaires, sus-épitrochléen droit, crural gauche, gros et dur. La rate est palpable et ferme.

Le cœur est régulier; à l'auscultation, souffle systolique de pointe (anémique et fonctionnel ?). Poumons normaux.

Système nerveux : à signaler des crampes dans les mollets et des douleurs au niveau des crêtes tibiales à l'effort (escalier). Examen des yeux : bonne acuité visuelle; rétinite hémorragique.

Examens de laboratoire :

Examen hématologique : G.R. = 1.250.000 — Hb = 22 % — V.G. = 0,88 — G.B. = 5.400 — poly. neutro. = 64 — éosino. = 2 — lympho. = 29 — mono. = 1 —

Plaquettes = 160.000.

Temps de saignement = 6 minutes — Signe du lacet : négatif.

Ponction sternale : érythroblastose très importante.

Splénogramme : aucune infiltration érythroblastique, lymphocytes normaux, petite réaction myéloïde.

Hépatogramme : cellules à cytoplasme clarifié; pas de foyers de cellules érythroblastiques.

On élimine le diagnostic d'érythro-myélose aiguë de Di Guglielmo sur la maturation complète pour la lignée érythroblastique et l'absence d'infiltration érythroblastique de la rate (Docteur MALLARMÉ).

Protides sanguins = 70 g. — Sérine = 46 g. — Globuline = 24 g. Rapport S/G = 1,9.

Taux de prothrombine = 100 %.

Urée sanguine = 0,40 g.

B.W. : négatif.

Radiographie de l'estomac : estomac longiligne, légèrement ptosé, avec parois irrégulières mais sans lésions. On note cependant le peu de visibilité des plis qui paraissent effacés. Les contractions anti-péristaltiques sont peu nombreuses et souvent inefficaces. Bulbe et cadre duodénal normaux. **Hypotonie gastrique.**

GastroscoPie (Docteur CORNET) : estomac dépourvu de plis. Gastrite atrophique très sévère : plages nacrées très étendues sur toute la face antérieure fundique. Antre figé, sans péristaltisme. Maximum lésionnel à la partie haute fundique où la muqueuse est fragile, œdématisée et saigne au contact du bulbe.

Décembre 1950 : la malade a maigri de 2 kg 500 en une semaine; elle est très asthénique, manque d'appétit, sa température est à 39°. On ne trouve rien d'anormal aux touchers vaginal et rectal. T.A. = 9,5-4.

Les examens faits au début du mois montrent :

Poumons : normaux.

Bassin : image normale, décalcification importante.

Fer sérique : 40 γ.

Bilirubine indirecte = 17 mg.

Cuti-réaction négative. Intradermoréaction à la tuberculine légèrement positive.

Réaction de Weltmann déviée à gauche, floculation à 0,50 et 0,45 cc.

Sang : groupe O, Rh+. Agglutinines anti A et anti B normales. Absence d'agglutinines irrégulières sous forme complète et incomplète décelables par la réaction de Coombes. Agglutinines froides : 1/32 à 3° (Institut Pasteur).

Rectoscopie : muqueuse pâle, rien à signaler jusqu'à 15 cm. Lavement baryté : progression normale sans image évidente de lésion organique. Pas de sang dans les selles.

Radiographie du crâne et du thorax : rien d'anormal.

E.C.G. : normal.

Traitement suivi en décembre 1950-janvier 1951 :

1° *Extrait de foie* : 4 ampoules I.M. par jour du 6 décembre au 23 janvier.

2° *Vitamines B* : 1 ampoule I.M. par jour du 6 décembre au 23 janvier.

3° Vitamine B12 : 30 γ I.M. quotidiens du 9 décembre au 1^{er} janvier puis biquotidiens jusqu'au 23 janvier.

4° Protoxalate de fer : 1 g. *per os* par jour du 12 décembre au 1^{er} janvier.

5° Fer I.V. (20 mg. de fer trivalent) : une ampoule par jour du 20 décembre au 23 janvier.

6° HCl et pepsine en solution : trois cuillerées à café par jour du 21 décembre au 15 janvier.

Les numérations successives montrent une amélioration constante :

	G.R.	Hb	V.G.	G.B.
5 décembre	1.690.000			5.400
18 décembre	2.860.000			4.800
27 décembre	3.125.000	60 %	0,95	5.400
2 janvier	3.495.000	65 %	0,92	4.000
9 janvier	4.300.000	80 %	0,93	4.000
13 janvier	4.195.000	80 %	0,95	3.800
24 janvier	4.660.000	90 %	0,96	6.200

Gastroscopie du 16 janvier 1951 (Docteur CORNET) : estomac très modifié. La partie basse du fundus est pratiquement normale; l'antré est cependant toujours sans plis. La partie haute fundique reste très atrophique bien que la réparation de la muqueuse soit appréciable de façon importante sous forme de plaques rosées échancrant en carte de géographie les aires nacrées encore visibles.

Fin janvier 1951 : l'état général est excellent. La malade pèse 46 kg, son asthénie a disparu; peau et muqueuses ont un aspect normal.

En résumé : syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren avec anémie hypochrome sévère et forte réaction érythroblastique médullaire.

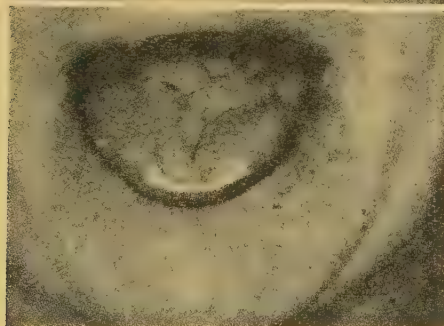
Ici le traitement a comporté, outre le fer, l'HCl et la pepsine, des extraits de foie et des vitamines B.

Guérison tant clinique qu'hématologique et nette amélioration de l'atrophie muqueuse à la gastroscopie.

Malade de l'obs. 2 avant traitement



Après traitement



CLINIQUE

A la faveur des publications antérieures et de nos propres cinq observations qui viennent d'être résumées ci-dessus, nous rappellerons brièvement ici les signes cliniques du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, réservant les signes biologiques et humoraux à la discussion diagnostique avec l'anémie hypochrome achylique.

LE SYNDROME DE GOUGEROT-HOUWERS-SJÖGREN s'observe avec prédilection chez la femme (90 % des cas environ), entre trente et soixante ans, mais surtout au moment et après la ménopause. Nos cinq cas concernent des femmes, de trente-neuf à soixante-huit ans. Certains auteurs auraient noté un caractère familial.

LE DÉBUT DE L'AFFECTION est marqué par l'un quelconque des symptômes : assez souvent arthralgies au niveau des membres, fugaces mais récidivantes par poussées fluxionnaires, d'allure banale au total. L'attention est attirée d'une façon beaucoup plus particulière quand c'est l'un des symptômes cutané-muqueux qui ouvre la scène : sécheresse de la bouche avec diminution de la sécrétion salivaire et sensations de brûlures, sécheresse des yeux avec signes subjectifs, koïlonychie... Parfois on trouve dès le début une association de sécheresse buccale et oculaire par exemple.

Chez nos cinq malades le début était buccal ou bucco-pharyngé.

L'évolution au début est irrégulière, avec rémissions et poussées, mais subit dans l'ensemble une aggravation progressive.

QUOI QU'IL EN SOIT, A LA PÉRIODE D'ÉTAT, quand le syndrome est au complet, il réunit les signes suivants :

1° *L'atteinte muqueuse comprend :*

a) *La sécheresse de la bouche ou xérostomie* : raréfaction progressive de la salive qui devient visqueuse et épaisse, sensation pénible de sécheresse de la cavité buccale avec sensations de brûlures linguales et jugales, mais sans altération du goût, gêne des mouvements de la langue sont les troubles accusés par la malade. Il s'y associe souvent une dysphagie bucco-pharyngée pénible qui amène à changer le mode d'alimentation. Tous ces troubles vont en s'accroissant progressivement, et un amaigrissement qui peut être notable s'ensuit.

L'examen montre dès l'abord un état rouge foncé sec des lèvres (chéilite sèche) qui peuvent être fendillées, avec perlèche ou mieux surinfection de rhagades commissurales.

La muqueuse buccale (joues, gencives, isthme, pharynx, voile) a perdu sa couleur et son humidité habituelles; elle est rouge vernissé sèche, collant aux instruments, avec souvent des exulcérations, des taches fuligineuses, des dépôts fibrineux assez adhérents.

Mais on est surtout frappé par l'aspect de la langue : toute sa surface jusqu'au V lingual, parfois seulement ses bords, est rouge, sèche, lisse, décapillée, vernissée. Parfois elle se creuse d'un sillon médian ou cruciforme.

Enfin, on note souvent une fragilité des dents dont la couronne s'émiette au point de disparaître parfois alors que la racine persiste.

Les glandes salivaires subissent une atrophie progressive constatée, parfois entrecoupée de poussées fluxionnaires entraînant une tuméfaction passagère. Cette atrophie atteint non seulement les grosses glandes salivaires mais aussi toutes les petites glandes de la muqueuse.

A l'histologie, les glandes salivaires présentent des lésions d'inflammation chronique (mais sans cellules géantes ni histiocytes) dont on ne peut affirmer le point de départ épithélial ou interstitiel; plus tard, la glande subit une atrophie scléreuse.

Nos cinq malades avaient de la xérostomie avec dépapillation linguale : trois d'entre elles (obs. n^{os} 1, 2, 5) une dépapillation complète, chez l'une dépapillation marginale (obs. n^o 3) et chez la dernière deux plaques dépapillées (obs. n^o 4). Deux malades (obs. n^{os} 1 et 2) présentaient de la perlèche et accusaient une dysphagie accentuée. Enfin chez une autre (obs. n^o 3) les parotides étaient augmentées de volume et palpables.

b) Sécheresse des yeux ou xérophtalmie : symptôme également très pénible pour la malade puisqu'à la diminution puis à l'absence des larmes s'associent des sensations de corps étranger, de cuisson, de la photophobie, pouvant amener parfois des troubles psychiques à type dépressif.

L'examen montre une kérato-conjonctivite sèche : conjonctives rouges, sèches, dépolies, mates, avec sécrétions épaisses collant souvent les paupières; la cornée perd son brillant par siccité de ses couches superficielles, avec petites productions filamenteuses. Mais les complications cornéennes sont exceptionnelles. Les lésions de la cornée et de la conjonctive sont celles-là mêmes que l'on voit après extirpation des glandes lacrymales (SJÖGREN).

Cliniquement les glandes lacrymales ne sont pas sensiblement modifiées, mais l'épreuve de Schirmer objective la diminution de leur sécrétion : si l'on introduit par une extrémité une mince bande de papier buvard de 5 mm. de large dans l'angle interne de l'œil près de la caroncule, on constate chez un sujet normal qu'elle s'humidifie sur une longueur de 20 mm. en une à trois minutes. En cas de xérophtalmie, la longueur humidifiée est notablement diminuée.

Histologiquement, on trouve dans les conjonctives : œdème, infiltrat de petites cellules rondes et d'éosinophiles, atrophie ou disparition des glandes muqueuses, destruction des fibres élastiques, enfin surcharge scléreuse. L'épithélium cornéen est normal ou aminci ou absent.

Nous avons retrouvé la xérophtalmie chez deux de nos malades : l'une se plaignait d'une diminution de la sécrétion lacrymale mais l'épreuve de Schirmer s'est révélée normale (obs. n^o 2). Chez l'autre, cette épreuve a montré une humi-

dification du papier buvard de 14 mm. pour l'œil droit et de 11 mm. pour l'œil gauche (obs. n° 3).

c) *Sécheresse de la muqueuse nasale* : elle donne une rhinite atrophique mais sans ozène. La sécrétion est diminuée puis s'arrête, la muqueuse devient rouge vif, excoriée avec croûtelles.

Nous ne l'avons pas retrouvée chez nos malades.

d) *Sécheresse de la muqueuse ano-génitale* : la muqueuse ano-rectale est sèche, prurigineuse, avec gêne à la défécation. La muqueuse vulvo-vaginale est atrophique, lisse, blanchâtre, sèche, douloureuse, d'où dyspareunie possible.

Trois de nos malades présentaient une sécheresse de la vulve, sans autres modifications (obs. n°s 1, 2, 3).

e) Enfin, on a rapporté également à la xérose des phénomènes d'urétrite et de cystite, des enrouements chroniques et des laryngites à répétition à la sécheresse du larynx, des bronchites traînantes et récidivantes à la xérose bronchique.

Nous reviendrons plus loin sur les troubles de la sécrétion gastrique.

2° *Atteinte de la peau et des phanères :*

a) *Les sécrétions sudoripare et sébacée* sont plus ou moins diminuées : elles peuvent même être complètement supprimées et dans tout le territoire cutané; cette anhidrose très gênante surtout en saison chaude entraîne alors des troubles de la régulation thermique.

La peau est sèche, ichtyosique, fine, mince, légèrement squameuse avec parfois kératose pilaire, kératodermie, ou aspect sclérodermiforme en aires (avec lésions habituelles de la sclérodermie à l'histologie : destruction d'une grande partie des fibres élastiques et faible infiltration lymphocytaire — SHELTON).

Une de nos malades présentait une anhidrose complète (obs. n° 1), une autre une sécheresse de la peau avec hyperkératose folliculaire sous-orbitaire et de l'aile gauche du nez (obs. n° 5).

b) *Les ongles* sont quelquefois secs et cassants, mais surtout caractéristique et frappant est leur aspect de koïlonychie : la surface de l'ongle aminci est, de convexe, devenue concave, en bateau; une ou deux gouttes d'eau s'y maintiennent sans tomber. Cette déformation frappe surtout les trois premiers doigts. Les ongles des orteils ne sont pas atteints. A un degré moindre, l'ongle présente de la platonychie : sa surface est plane et non bombée.

Deux de nos malades présentaient une koïlonychie accentuée (obs. n^{os} 1 et 2), une autre une koïlonychie légère (obs. n^o 4).

c) Enfin, on peut noter une atteinte du *système pileux* : cheveux et poils secs, cassants (obs. n^o 2), tombant en plaques alopéciques.

3° Atteinte osseuse :

HOUWERS y a insisté le premier. Il s'agit d'arthralgies d'abord, puis d'arthrites subaiguës des grandes articulations et surtout du rachis, en particulier cervical et lombaire. L'évolution peut se faire vers une arthrose chronique dégénérative déformante qui peut intéresser toutes les articulations et en particulier la colonne vertébrale, entraînant de graves troubles fonctionnels.

Radiologiquement, on constate d'abord un pincement puis une disparition de l'interligne articulaire, des troubles de la calcification où alternant géodes de décalcification et taches de condensation. Plus tard, se forment des ostéophytes et finalement une ankylose articulaire.

Nous avons noté chez une de nos malades une ostéoporose diffuse cervicale avec ostéophytes; puis elle a présenté des douleurs rhumatismales cervicales et du genou droit; enfin des radiographies ultérieures ont montré une décalcification diffuse (obs. n^o 1). Chez une autre malade, une radiographie osseuse a montré une décalcification diffuse discrète (obs. n^o 2), chez une troisième enfin, une radiographie du bassin a montré une décalcification importante (obs. n^o 5).

4° *Signes généraux :*

a) Quand elle existe, la fièvre reste légère, sauf pendant les poussées.

b) *L'état général* demeure satisfaisant pendant longtemps puis décline : la malade devient asthénique, adynamique, et présente un amaigrissement qui peut être très important.

Une de nos malades avait perdu une dizaine de kilos en quelques années (obs. n° 1), une autre plusieurs kilos en quatre ans (obs. n° 2), une autre 12 kilos en quinze mois environ (obs. n° 5).

c) *Glandes endocrines* : le plus souvent on ne trouve aucun signe de dysendocrinie d'une manière significative.

5° *Examens de laboratoire :*

Calcium, phosphore, cholestérol, urée et sucre dans le sang sont normaux (CREYX). Parfois le rapport sérum globuline est inversé. On ne trouve ni glycosurie ni albuminurie. Le métabolisme basal est normal (CREYX).

Nous parlerons plus loin des examens hématologiques, du dosage du fer sérique et des résultats du tubage gastrique après épreuve à l'insuline.

EVOLUTION : c'est une affection chronique, d'évolution lente et progressive. Un ou plusieurs symptômes peuvent être isolés ou prédominants, mais il peut s'y en ajouter d'autres. Les formes complètes sont rares ; le plus souvent, la malade présente une association de deux ou trois des symptômes muqueux, cutanés ou osseux, mais on peut considérer que presque toujours il y a présence d'une manifestation muqueuse. Parfois on rencontre un symptôme à l'état isolé.

La guérison spontanée est exceptionnelle (trois cas de Mac LEAN).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1° LE SYNDROME DE MIKULICZ, décrit par cet auteur en 1888 et 1892, est une hypertrophie lacrymo-salivaire. Le début est le plus souvent lacrymal, mais il est des formes à début salivaire et des formes incomplètes salivaires sans atteinte des glandes lacrymales. A la tuméfaction élastique, indolente et aphlegmasique des glandes lacrymales fait suite la tuméfaction des glandes salivaires (parotides, sous-maxillaires, sublinguales) : cette tuméfaction glandulaire est constante et constitue le symptôme initial majeur faisant partie de la définition.

L'atteinte des muqueuses est exceptionnelle, inconstante et tardive; la sécrétion est le plus souvent normale, parfois augmentée ou diminuée, mais alors cette sécheresse est un symptôme tardif.

La biopsie montre des lésions différentes : infiltration de tissu lymphatique ou de sclérose, ou altérations nettement tuberculeuses, ou hypertrophie simple.

En résumé, il s'agit essentiellement d'une hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires où les signes fonctionnels passent à l'arrière plan. De plus, c'est un syndrome qui peut préluder à une maladie de Hodgkin, à une maladie de Schaulmann, plus rarement à une leucémie.

Le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren au contraire (GOUGEROT) a un début buccal et salivaire; l'atteinte des glandes lacrymales est inconstante, secondaire et tardive. L'atrophie progressive fait partie de la définition : elle est initiale, constante. La tuméfaction de certaines glandes salivaires est inconstante, tardive, légère et passagère.

4° L'ANÉMIE HYPOCHROME ACHYLIQUE : c'est le diagnostic qui nous semble le plus intéressant, en ce sens, paradoxal au premier abord, qu'il n'établit pas de distinction entre les deux affections, mais qu'il montre d'une part que l'on peut assimiler aux symptômes du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren les signes cutanéomuqueux de l'anémie hypochrome achylique, et d'autre part que l'on trouve dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren des troubles hématologiques et gastriques superposables à ceux que l'on rencontre dans cette anémie, au moins dans la série des cas étudiés par nous.

a) *Les signes muqueux bucco-pharyngés de l'anémie de Hayem-Faber* (Jean BERNARD) ne sont pas sans présenter des analogies frappantes avec ceux que l'on rencontre dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren : la glossite se caractérise par une atrophie papillaire progressive très étendue : la langue est lisse comme un miroir, brillante, donnant au doigt une impression de surface unie et comme glacée ; les papilles sont abrasées, seules subsistent celles du V lingual ; la coloration est rouge vif, parfois violacée.

Il s'y associe une atrophie des muqueuses jugale et gingivale, avec sensations de brûlures et de sécheresse de la bouche ; l'ensemble de la muqueuse buccale paraît mince et fragile, rouge, vernissée, comme « passée au tampon » (STEWART).

La dysphagie réalise le syndrome de Plummer-Vinson, simple constriction de la gorge surtout au milieu du repas du soir, ou bien dysphagie d'intensité progressive avec attaques et rémissions. A cette dysphagie s'associe une anémie hypochrome, des troubles des phanères (ongles friables, déformés en cuiller, chute des dents) et des muqueuses (langue vernissée, muqueuse linguale atrophiee, salive rare, parfois prurit vulvaire) (HILLEMAND).

Ainsi dans l'une comme dans l'autre affection, on remarque l'importance de la glossite dépapillante atrophique étendue : peut-on rattacher cette forme de glossite toujours à la même étiologie, savoir l'anémie de Hayem-Faber ?

La glossite du dentier et la glossite lisse des vieillards présentent le même aspect ; mais leur étiologie n'est nullement

démontrée, en particulier les papilles repoussent par le fer, et l'on trouve souvent une atrophie gastrique diffuse, ce qui ramène ces glossites dans le cadre des métanémies.

La glossite de Hunter présente d'autres signes cliniques et hématologiques; mais on peut voir des glossites diffuses typiques dans l'anémie de Biermer.

Les glossites dites digestives représentent les plaques fauchées non syphilitiques; elles ont d'autres signes cliniques : petites plaques irrégulières siégeant en arrière, avec persistance des papilles.

En résumé, la glossite lisse diffuse semble bien, mis à part les cas d'anémie de Biermer, être tout à fait caractéristique d'une anémie hypochrome achylique évidente ou latente, ou même n'en représentant qu'un équivalent (métanémie). Sa description correspond à celle de la glossite du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren. La glossite de l'avitaminose C (DEGOS) mérite aussi, selon nous, d'être rangée dans les métanémies (voir plus loin le rôle de la vitamine C dans l'érythropoïèse par action sur le métabolisme du fer).

En outre, dans le syndrome de Plummer-Vinson, l'examen montre que la muqueuse de la partie supérieure de l'œsophage est pâle, sèche, amincie et fragile, saignant facilement au contact. Cet aspect rappelle absolument les lésions bucco-linguales constatées au cours du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren et paraît bien n'être en quelque sorte que la continuation au niveau du tube digestif des lésions d'atrophie et de sécheresse muqueuse buccale de ce syndrome.

b) Troubles de la peau et des phanères : dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, les sécrétions sudoripare et sébacée sont très diminuées ou supprimée d'où anhidrose, peau sèche, ichtyosique, fine, mince, légèrement squameuse, avec parfois kératose pilaire, kératodermie ou aspect sclérodermique en aires. On note aussi une chute des cheveux, de la koïlonychie (ongles amincis à surface concave, en bateau), une fragilité dentaire. Les muqueuses ano-rectale et vulvo-vaginale sont également le siège d'un prurit, et l'examen montre une muqueuse lisse, atrophique, blanchâtre, sèche et sensible.

Dans l'anémie de Hayem-Faber, on note une pâleur grisâtre terreuse de la peau qui est habituellement fine, sèche, légèrement écailleuse et fragile, des fissures labio-commissurales comme la perlèche mais en cassures linéaires, surtout des modifications des ongles : dépoli, striations longitudinales, koïlonychie surtout. Le prurit vulvaire est également noté, avec à l'examen de petites plaques gris blanchâtres à limites floues, non infiltrées, parfois d'aspect leucoplasique (prurigo leucodermique); de même pour certains prurits anaux; l'histologie montre une tendance à l'atrophie de l'épithélium analogue à celle des autres muqueuses.

Ainsi les troubles cutanés (sécheresse, anhidrose), pour n'avoir pas des caractères très particuliers, se retrouvent identiques dans les deux affections. La koïlonychie, contrairement aux autres altérations unguéales, semble bien reconnaître une étiologie prépondérante sinon unique, l'anémie hypochrome, et ce symptôme doit avant tout faire examiner systématiquement le sang et le liquide gastrique et faire tenter le traitement ferrique d'épreuve.

Les fissures labio-commissurales, que l'on retrouve aussi dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, introduisent une étiologie complémentaire nouvelle, l'aribo flavinose, comme l'a montré ROYER dans sa thèse : « L'anémie hypochrome par déficience ferrique s'accompagne assez souvent de chéilose et de stomatite angulaire. Fait étrange, les signes buccaux, en particulier la chéilose angulaire, semblent être flavino-sensibles. Le traitement martial avec différents composés ferriques ou ferreux entraîne toujours une guérison lente de l'anémie mais jamais aucune amélioration des signes buccaux. Ceux-ci guérissent au contraire très rapidement par la riboflavine. Il y a donc association de déficience martiale et flavinique. Mais la riboflavine a-t-elle une simple action pharmaco-dynamique sur la chéilose acnéique ? Ou se développe-t-il au cours de l'anémie hypochrome une carence conditionnée en riboflavine ? »

En résumé, on constate une identité complète entre les symptômes et la xérose bucco-oculaire et les signes muqueux et cutanés que les auteurs ont décrit dans l'anémie hypochrome de Hayem-Faber.

c) *Signes sanguins* : on trouve dans l'anémie de Hayem-Faber une anémie à 3-4 millions avec microcytose, une hémoglobine en moyenne à 50 %, ou 40 %, une valeur globulaire en moyenne à 0,50-0,60, parfois une légère leucopénie, et une nette érythroblastose médullaire.

Nos cinq observations de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren nous ont montré des troubles hématologiques d'anémie hypochrome ferriprive :

- dans le premier cas, une hypochromie sans anémie mais avec microcytose : G.R. = 4.750.000, Hb = 60 %, V.G. = 0,63;
- dans le deuxième cas, une anémie hypochrome nette : G.R. = 3.120.00-, Hb = 50 %, V.G. = 0,80;
- dans le troisième cas : G.R. = 3.850.000, Hb = 65 %, V.G. = 0,84;
- dans le quatrième cas : G.R. = 3.540.000 avec microcytose, Hb = 50 %, V.G. = 0,76;
- dans le cinquième cas, une anémie considérable à 1.250.000 avec Hb = 22 % et V.G. = 0,88, et une érythroblastose médullaire importante où les normoblastes présentaient un aspect typique d'hypochromie.

L'hémoglobine a été dosée par la méthode de Tallqwist, grossière il est vrai, mais que l'on peut considérer cependant comme ne donnant pas une marge d'erreur supérieure à 10 %.

Nous devons à l'obligeance du Professeur agrégé SHAPIRA (Laboratoire de Recherches biologiques de l'Hôpital des Enfants-Malades), qui a bien voulu effectuer les dosages du fer sérique, d'avoir eu à notre disposition une méthode beaucoup plus précise que le dosage colorimétrique de l'hémoglobine pour apprécier le degré d'hypochromie du sang de nos malades. Le taux normal du fer sérique est de 100 à 120 γ pour 100 cm³ de sérum. Les résultats des dosages au départ chez nos malades furent les suivants :

- obs. n° 1 = 20 γ ;
- obs. n° 2 = 125 γ et 85 γ (ce deuxième dosage effectué au Laboratoire Central de la Pharmacie de l'Hôtel-Dieu);

- obs. n° 3 : le dosage n'a pu être effectué avant traitement;
- obs. n° 4 = 20 γ ;
- obs. n° 5 = 40 γ .

Ainsi trois malades présentaient une déficience ferrique considérable.

d) Muqueuse et sécrétion gastriques : dans l'anémie de Hayem-Faber, chloro-anémie ferriprive, l'estomac joue un rôle pathogénique important, et si certains malades ont une anatomie et une physiologie gastriques normales, beaucoup présentent une des deux atteintes possibles de l'estomac génératrices de chloro-anémie (MALLARMÉ) : la hernie diaphragmatique et l'atrophie gastrique diffuse.

La hernie diaphragmatique est le plus souvent latente cliniquement et c'est la radiographie systématiquement pratiquée devant toute anémie hypochrome qui montrera : soit le cardia seul intra-thoracique, c'est le brachyœsophage; soit un cardia en place mais une petite portion gastrique herniée à travers l'orifice œsophagien; soit cardia et estomac herniés. Cette forme anémique de la hernie gastrique s'accompagne d'un abaissement du fer sérique, assez souvent d'hémorragies digestives patentes ou occultes, d'altérations des ongles. Elle réagit en règle facilement au traitement ferrugineux.

Dans l'atrophie gastrique diffuse, la déficience sécrétoire de l'estomac peut se traduire déjà cliniquement par des troubles de dyspepsie hyposthénique : anorexie, digestions lentes, pesanteurs et somnolence post-prandiales. L'examen radiologique peut montrer un estomac ptosé et atone. Mais c'est surtout le tubage gastrique après épreuve à l'insuline ou à l'histamine qui objective la déficience sécrétoire et taux exact. Enfin la gastroscopie (CHEVALLIER et MOUTIER) montre une atrophie blanchâtre diffuse de la muqueuse de l'estomac.

Dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, l'hypo ou l'achlorhydrie, l'achylie ont été fréquemment constatées depuis SJÖGREN. Nous retrouvons ces troubles gastriques chez nos cinq malades : deux d'entre elles présentaient une achlorhydrie totale (obs. n°s 1 et 2) (l'une, obs. n° 1, avait en outre subi

une gastrectomie et le moignon gastrique s'était transformé en une énorme poche d'aérogastrie en position ectopique, soulevant considérablement l'hémi-diaphragme gauche); l'hypochlorhydrie était presque complète chez la troisième (obs. n° 3), modérée chez la quatrième (obs. n° 4).

Enfin, un examen gastroscopique a permis de constater chez la cinquième une gastrite atrophique très sévère avec plaques nacrées très étendues sur toute la face antérieure fundique (obs. n° 5).

En résumé, nous pensons que d'une part l'identité des signes muqueux et cutanés, d'autre part la similitude des résultats des examens hématologiques et gastriques que l'on trouve dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren et dans l'anémie hypochrome achylique, permettent d'assimiler l'une à l'autre ces deux affections et de faire du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren une « expression ectodermique » de l'anémie hypochrome ferriprive.

5° Enfin DEGOS a décrit en 1939, 1942 et 1944, sous le nom d'avitaminose C, des signes cutanés et muqueux comparables sinon identiques à ceux que l'on rencontre dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, la xérophtalmie en moins, mais c'est un signe inconstant de ce syndrome.

Il s'agit de sécheresse de la bouche avec glossite dépapillante et chéilite fissuraire, dysphagie, sécheresse de la peau avec kératose pilaire, koïlonychie, achylie gastrique. Des dosages urinaires et des épreuves de surcharge lui ont montré une hypovitaminose C et il a obtenu par cette vitamine des résultats incontestables.

S'agit-il d'un syndrome différent, ou la vitamine C a-t-elle eu ici une action indirecte sur le métabolisme du fer, ou peut-être y a-t-il carence associée par régime mal équilibré longtemps poursuivi ?

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les signes communs aux affections suivantes : syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, signes cutanéomuqueux de l'anémie hypochrome, signes d'avitaminose C décrits par DEGOS, et les signes qui les différencient du syndrome de Mikulicz et de la xérophtalmie de l'avitaminose A.

Syndrome de Mikulicz	Xérophthalmie de l'avitaminose A	Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren	Anémie hypochrome	Avitaminose C
Tuméfaction glandulaire lacrymo-salivaire initiale, constante : c'est le symptôme majeur. Atteinte muqueuse exceptionnelle, sécrétion le plus souvent normale. Signes fonctionnels des plus discrets.		Atrophie des glandes salivaires initiale, constante (parfois tuméfaction tardive et passagère). L'atteinte muqueuse est constante, progressive, avec sécheresse marquée, brûlures, décapillation linguale, dysphagie bucco-pharyngée.	Atrophie muqueuse buccale et linguale avec glossite décapillante et sécheresse marquée. Syndrome de Plummer-Vinson avec atrophie muqueuse œsophagienne.	Sécheresse de la bouche avec glossite décapillante et chéilite fissurée. Dysphagie.
Kérato - conjonctivite sèche avec taches de Bitot, fréquence des complications cornéennes. Héméralopie. Guérit par la vit. A.		Pas d'hypertrophie lacrymale mais xérophthalmie. Complications cornéennes exceptionnelles. Action de la vit. A ?		
		Sécheresse des autres muqueuses, en particulier ano-génitale avec prurit. Sécheresse de la peau avec kératose et atteinte des poils. Koïlonychie.	Prurit vulvaire avec sécheresse de la muqueuse.	Sécheresse de la peau avec kératose et atteinte des poils. Koïlonychie.
		Nos malades présentaient en outre : — anémie hypochrome ou hypochromie, hyposidérémie ; — hypo ou achlorhydrie, atrophie gastrique.	Anémie hypochrome.	
			Hernie diaphragmatique. Atrophie gastr. diffuse.	Achylie gastrique.

PHYSIO-PATHOGÉNIE

1° RÔLE DU FER.

On trouvera dans le beau livre de HEMMELER « Métabolisme du Fer », tous les détails sur le rôle du fer dans l'organisme, sa physiopathologie et son emploi thérapeutique, ainsi que le compte rendu des expériences qui s'y rattachent.

L'organisme humain contient 3 à 4 g. de fer répartis de la façon suivante :

- 2,3 à 3,1 g. de fer incorporé à l'hémoglobine (hématies et érythroblastes oxyphiles et polychromatophiles de la moelle osseuse) ;
- 0,5 à 0,7 g. de fer myoglobinique ;
- 1 à 2 g. de fer dans les organes qui lui servent de dépôt : foie, moelle osseuse, surtout rate, accessoirement système lymphatique, peau, musculature. Le fer des dépôts s'y trouve sous trois formes différentes :

- a) la ferritine : c'est un complexe formé de l'union d'une protéine de poids moléculaire élevé, l'apoferritine, et d'hydroxyde ferrique. La ferritine contient 20 % environ de fer ferrique ;
- b) la ferrine, autre complexe fer-protéine contenant environ 15 % de fer ;
- c) l'hémosidérine, de nature chimique inconnue, contenant environ 15 % de fer.

L'organisme utilise le fer des dépôts pour les besoins de l'érythropoïèse ; de plus, le fer qui devient libre par l'hémolyse va se déposer dans la rate et le foie.

- enfin 2,5 mg. de fer sérique, fraction bien mince mais qui est cependant la seule pratiquement dosable et qui a permis d'importants progrès dans la connaissance du

métabolisme du fer. Le fer sérique est essentiellement lié à la β 1 globuline; mais la quantité totale des protéines du sérum susceptibles de se lier au fer n'en est pas saturée : le sérum peut lier deux à trois fois plus de fer qu'il n'en contient normalement (315 γ % au lieu de 120 γ %).

Le fer correspondant à la destruction quotidienne des hématies est normalement fixé très rapidement dans les tissus et n'influe pas sur le taux de la sidérémie.

Les pertes physiologiques en fer sont minimales : 30 à 100 mg. par menstruation, 600 mg. au cours de la grossesse, l'accouchement et la période d'allaitement, élimination quasiment nulle par les urines, 5 à 28 γ par la bile, enfin 0,2 à 1 mg. par jour par la desquamation cellulaire (peau, muqueuses, ongles, cheveux). Ainsi les besoins en fer de l'organisme, qui s'élèvent chez l'adulte à quelques mg. par jour, sont parfaitement couverts par une nourriture normale.

La résorption du fer alimentaire : une nourriture normale apporte 50 mg. de fer par jour. Ce fer se trouve dans les aliments sous forme de complexes organiques liés à des albumines et d'autres protéines. La condition essentielle de l'assimilation du fer alimentaire est sa ionisation : le fer n'est résorbé que sous forme ionisée, c'est-à-dire non liée aux protéines, et bivalente.

C'est grâce à l'acide chlorhydrique du suc gastrique que peut se faire cette ionisation, sans le concours d'aucun ferment particulier. Qui plus est, une solution d'HCl pur agit mieux qu'un suc gastrique de même titre d'HCl : on pense que la pepsine, le mucus et d'autres corps se combinent aux ions de fer libérés par l'action de l'HCl pour reformer des complexes insolubles qui diminuent la quantité de fer résorbable, créant ainsi un véritable processus de « déionisation ». Quoi qu'il en soit, c'est une dizaine de mg. de fer ionisé que le suc gastrique peut ainsi extraire quotidiennement des aliments.

L'ionisation est favorisée par la durée du séjour des aliments dans l'estomac qui permet une action prolongée du suc gastrique.

Accessoirement l'action ionisante du suc gastrique est complétée ou supplée par l'acidité du milieu cœlique notamment, surtout lorsque l'alimentation est riche en glucides.

Ainsi, en présence du HCl gastrique, le fer alimentaire est ionisé en chlorure ferreux bivalent, seule forme résorbable. Cette résorption se fait au niveau de la muqueuse stomacale et de la muqueuse duodénale; plus bas, le milieu intestinal est alcalin et le fer se transforme en sels trivalents ou en complexes insolubles, à moins qu'il ne soit stabilisé sous forme médicamenteuse bivalente. La durée du transit du bol alimentaire est peu importante en ce qui concerne la résorption proprement dite, mais celle-ci est favorisée par la dilution du fer dans une grande quantité de liquide, qui donne un contact plus étendu avec les cellules des muqueuses.

Les ions ferreux du FeCl_2 se combinent au niveau de la muqueuse intestinale avec l'apoferritine pour donner la ferritine; puis le fer est transmis à partir de la ferritine à une fraction protéinique du sang, donnant le fer sérique, puis va dans les dépôts.

Un sujet normal ne résorbe qu'une quantité minime de fer alimentaire, 0,9 mg. par jour seulement.

Mais la quantité de fer résorbé dépend dans une large mesure du besoin en fer de l'organisme. Quel en est le mécanisme régulateur ? La question n'est pas encore résolue : des expériences ont montré que ce ne sont ni la concentration des ions ferreux dans le tube digestif, ni le taux du fer sérique, ni l'importance de l'appauvrissement des stocks de fer de l'organisme, ni enfin le degré de l'anémie hypochrome. L'organisme en état d'hyposidérose pourrait augmenter la quantité des protéines sanguines capables de se lier au fer, comme le montre l'épreuve de surcharge chez les malades • présentant une anémie hypochrome. HEMMELER suppose l'existence d'un centre méso-diencephalique qui réglerait la résorption du fer et son métabolisme intermédiaire, hypothèse basée sur des expériences animales et sur les variations du taux de la sidérémie après excitation du diencephale (ponction lombaire, ionisation transcérébrale, électro-choc).

Physiopathologie : L'hyposidérose vraie, caractérisée par un abaissement de la quantité totale du fer de l'organisme, a un symptôme majeur, l'anémie hypochrome, souvent associée à des troubles cutanéomuqueux où domine la xérose. Ceux-ci s'observent à la longue, mais peuvent parfois être précoces et même précéder l'apparition de l'anémie. Ces troubles cutanéomuqueux s'expliquent en partie par le fait que la peau et ses phanères, les muqueuses sont le siège d'une grande activité cellulaire et toute carence en fer diminuera la vitalité des cellules néo-formées. Enfin, on constate une diminution du fer sérique et une résorption exagérée de fer lors de l'épreuve de surcharge.

Les causes de l'hyposidérose vraie peuvent être variées et l'on peut schématiquement distinguer :

- hyposidérose par rupture d'équilibre entr les besoins de l'organisme et l'apport extérieur (nourrisson, chlorose);
- hyposidérose par spoliation ferrique (grossesse, hémorragies);
- hyposidérose par manque de fer alimentaire (régimes mal équilibrés et longtemps poursuivis);
- hyposidérose par troubles de la résorption, où interviendrait un facteur endocrinien (anémie hypochrome essentielle, chlorose : une insuffisance ovarienne se traduit expérimentalement par un faible stockage en fer) ou intestinal (entérites chroniques, sprue);
- hyposidérose par troubles de la ionisation, sur laquelle nous insisterons.

Les troubles de la ionisation ressortissent à trois facteurs :

- 1) l'hypo ou l'achlorhydrie gastrique, le plus important;
- 2) le manque d'agents réducteurs, tels par exemple l'acide ascorbique;
- 3) enfin la « déionisation » par combinaison du fer ionisé, et des protéines en excès dans le suc gastrique en complexes fer-protéines non résorbables.

Après gastrectomie on voit souvent, et d'une façon quasi expérimentale, une anémie hypochrome : l'hypo ou l'achlorhydrie, le transit gastrique accéléré expliquent le manque de

ionisation du fer alimentaire. Les pertes quotidiennes en fer de l'organisme, bien que minimes, ne sont plus compensées, et à la longue s'installe une anémie hypochrome. Cette anémie survient plus vite et plus aisément si les pertes de fer ont été déjà notables avant l'opération (règles, grossesse), ce qui permet d'expliquer la plus grande fréquence de cette anémie chez la femme.

Remplace-t-on la gastrectomie par l'achylie, et les mêmes arguments expliquent l'anémie hypochrome achylique et ses signes de xérose muqueuse et cutanée : le tubage montre l'absence de signes sécrétoires à l'insuline ou à l'histamine, la gastroscopie l'atrophie muqueuse diffuse. De plus, s'il y a encore un peu de fer ionisé, le processus de déionisation est ici très poussé car le mucus du suc gastrique de ces malades est souvent très abondant. Les achyliques sont ainsi incapables d'assimiler le fer alimentaire et à mesure que les dépôts s'appauvrissent une anémie hypochrome apparaît.

HEMMELEER sépare nettement l'anémie hypochrome achylique, due à un trouble de la ionisation, de l'anémie hypochrome essentielle due à un trouble de la résorption et où l'insuffisance ovarienne jouerait un rôle important.

En ce qui concerne l'anémie hypochrome par hernie diaphragmatique de l'estomac, certains auteurs, américains en particulier, pensent qu'elle est la conséquence d'hémorragies patentes ou passant inaperçues, continues ou répétées agissant par la spoliation ferrique incessante qu'elles entraînent.

Enfin, il est des états d'hyposidérose sans anémie, avec taux de fer sérique très bas. Ces états correspondent en fait aux métanémies de CHEVALLIER, et le dosage de la sidérémie constituerait une preuve supplémentaire et très intéressante de la justesse de la conception de cet auteur.

2° RÔLE DE LA VITAMINE C.

L'acide ascorbique joue un rôle important dans le métabolisme du fer; on sait qu'une baisse du taux de cet acide entraîne une baisse de la sidérémie.

D'autre part, HEILMEYER et VON MUTIUS ont constaté que l'adjonction au suc gastrique de vitamine C à une concentration de 100 mg. $\%$ augmente d'environ 50 $\%$ la quantité de fer extrait des aliments, notamment de ceux qui renferment peu d'acide ascorbique.

Ainsi la vitamine C favorise la résorption du fer, ce qui chez certains malades expliquerait l'action antianémique de cette vitamine (H. SCHROEDER, M. BRAUN-STAPPENBECK et LERCKSH).

On sait que l'avitaminose C peut donner des anémies tant chez l'adulte que chez le nourrisson, anémies hypochromes parfois nettement érythroblastiques. On peut penser que si l'avitaminose C est en cause, c'est d'une façon indirecte : le fer, dont le métabolisme est troublé par la carence en acide ascorbique, est le véritable responsable de l'anémie hypochrome. La vitaminothérapie C corrige ce trouble du métabolisme ferrique, et, partant, l'anémie.

C'est dans ce sens, pensons-nous, qu'on peut interpréter les excellents résultats obtenus par DEGOS dans des syndromes de Gougerot-Houwers-Sjögren et dans des koïlonichies isolées, syndromes que nous considérons comme des métanémies.

3° ROLE DE LA VITAMINE B².

Pour ROYER, on peut admettre dans certains cas de véritables ariboflavinoses gastrogènes par achlorhydrie et gastrite atrophique. Une chlorhydrie normale est nécessaire à la scission du ferment jaune en ses divers éléments, seule la riboflavine libre pouvant être absorbée par la muqueuse intestinale.

TRAITEMENT

La recharge de l'organisme en fer, la correction de l'hypo- ou de l'achlorhydrie gastrique, le rôle adjuvant de l'acide ascorbique fourniront les trois bases du traitement. Signalons cependant que le fer seul suffit à réparer l'anémie hypochrome et ses troubles cutanéomuqueux, et, logiquement, une réacidification correcte du suc gastrique devrait être capable à elle seule de corriger tous les troubles en permettant une assimilation normale du fer alimentaire.

1° LE FER.

Il peut être administré par deux voies : orale ou parentérale.

Voie parentérale : la meilleure est la voie intraveineuse car non douloureuse et d'effet supérieur. L'effet thérapeutique, par ailleurs, ne dépend aucunement de la forme bivalente ou trivalente du sel de fer injecté.

Les symptômes d'intolérance (nausées, sensations de chaleur, lipothymie) semblent bien dus au fait que le fer est injecté sous forme ionisée; mais son efficacité est liée à sa ionisation. Aussi l'avons-nous utilisé sous forme d'un sel complexe, le ferri-di (α γ - dioxy - β , β - diméthyl) butyrate de sodium, dont l'élément fer n'est pas ionisé (20 mg. de fer trivalent par ampoule). Ainsi son injection ne provoque pas de phénomènes d'intolérance; la ionisation se produit graduellement dans l'organisme et les ions peuvent alors se combiner avec les protéines sériques ou tissulaires au fur et à mesure de leur libération.

L'action du fer I.V. est plus rapide que par la voie orale et la hausse du taux de l'hémoglobine est de l'ordre de 1 % par jour. Mais la voie I.V. a des inconvénients : nécessité d'une injection quotidienne ou biquotidienne, risque de symptômes d'intolérance, qui ne se voient pas d'ailleurs avec les sels complexes dont nous avons parlé plus haut et tant qu'on ne dépasse pas 100 mg. par injection.

Voie orale : son grand avantage est sa simplicité. On peut prescrire soit des médicaments du type réduit (protoxalate de fer, sous-carbonate de fer), soit du fer sous forme bivalente.

Le fer réduit doit être ionisé; la quantité ionisée étant seule résorbée, le reste (ions ferriques et complexes organiques) irrite les cellules intestinales et provoque des symptômes d'intolérance. Aussi ne devrait-on en prescrire que 1 à 3 g. par jour. Mais souvent il faut en donner 10 g. et plus pour avoir un effet : c'est que la déionisation est importante, et il faut une grande quantité de fer pour saturer les protéines et acides organiques responsables de ce processus avant que les ions ferreux puissent être résorbés.

Il est préférable de donner du fer bivalent, ionisé, directement assimilable, et qui se passe, pour ainsi dire, de l'action du suc gastrique. On utilise le sulfate ferreux, le chlorure ferreux, le gluconate ferreux, le formiate ferreux, le tartrate ferreux. La dose optima est de 80 à 120 mg. trois fois par jour; la sidérémie n'augmente plus quand on dépasse ces doses. La résorption se fait mieux lorsqu'on donne en même temps une grande quantité de liquide.

L'action du fer par voie orale est évidemment plus lente que par voie I.V.

Les eaux ferrugineuses : prises au griffon, elles donnent aussi de bons résultats, malgré leur faible teneur en ions ferreux.

On peut très bien combiner les voies orales et I.V. : la résorption du fer par le tube digestif est aussi bonne après qu'avant injection I.V. Enfin il est utile d'adjoindre un régime riche en fer : jus de viande, foie haché, légumes.

2° LA COMPENSATION DE L'ACHYLIE GASTRIQUE.

Elle joue également un rôle essentiel : nous avons utilisé une solution à 3,8 % de HCl officinal et 1 % de pepsine, à raison de trois cuillerées à café par jour. Cette acidification du milieu gastrique est indispensable pour permettre la ionisation du fer alimentaire.

3° NOUS AVONS VU QUE L'ACIDE ASCORBIQUE favorise la ionisation sous forme bivalente du fer des aliments. Nous l'avons employé, à très petites doses il est vrai, en comprimés comprenant : acide ascorbique 20 mg., protoxalate de fer 0,40g., papaïne 0,10 gr., et dont nous donnons six par jour. Il est utile également de recommander l'absorption d'agrumes et de tomates, qui ont une forte teneur en acide ascorbique.

4° LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT sont progressifs :

l'hémoglobine augmente d'abord, puis les troubles cutanéomuqueux régressent, et parfois dès les premières injections de fer on constate une amélioration de la sécheresse buccoculaire, l'anémie se répare; enfin le fer sérique est le dernier à revenir à un taux normal et surtout à s'y maintenir.

La malade de l'obs. 2, malgré une guérison clinique quasi complète, avait un fer sérique remonté de 20 γ à 80 γ seulement, ce qui indiquait encore une hypochromie latente et qui a fait continuer le traitement.

En résumé, le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, tel que notre Maître GOUGEROT l'a décrit, comporte, comme nous avons pu le constater au cours de nos cinq observations :

- 1° un examen complet de la cavité bucco-pharyngée : recherche de la xérose muqueuse jugale, gingivale, palatine, linguale surtout avec glossite dépaillante;
- 2° un examen de la muqueuse nasale : rhinite atrophique sans ozène;
- 3° un examen de l'œil (kérato-conjonctivite sèche) avec épreuve de Schirmer jugeant de la diminution de la sécrétion lacrymale;

- 4° un examen de l'oro-pharynx (syndrome de Plummer-Vinson) avec si possible œsophagoscopie qui montrera le même aspect atrophique de la muqueuse, et radiographie qui montrerait une image en éperon caractéristique;
- 5° surtout exploration gastrique, radiologique à la recherche d'une hernie ou d'une simple dislocation gastrique, sécrétoire pour juger de l'hypochlorhydrie (épreuve à l'insuline ou à l'histamine), et gastroscopique si possible (atrophie muqueuse diffuse);
- 6° un examen de la vulve (sécheresse, prurigo leucodermique);
- 7° un examen de la peau (anhidrose, kératose folliculaire ou en nappes) et des ongles (koïlonychie, platonychie);
- 8° un examen ostéo-articulaire (décalcification, rhumatisme, P.C.E.);
- 9° et surtout un examen hématologique non seulement pour rechercher une anémie mais surtout une hypochromie, beaucoup plus sensible par le dosage du fer sérique. La ponction sternale pourra montrer une réaction érythroblastique avec érythroblastes typiques d'hypochromie;
- 10° à l'avenir il sera utile de faire un dosage de la vitamine C dans le sang pour juger de sa carence et du parallélisme de ses variations avec le taux du fer sérique. Il s'agit là d'un dosage beaucoup plus direct que la simple épreuve de surcharge;
- 11° enfin on recherchera les autres manifestations de carence martiale, troubles de l'E.C.G. en particulier (crises angoreuses par myocardite anémique : MARCHAL et SOULIÉ);
- 12° L'épreuve thérapeutique montrera en dernier lieu :
 - a) une rapide correction de l'hypochromie : le taux de l'hémoglobine se relève dès les premiers jours du traitement;
 - b) les troubles cutané-muqueux régressent ensuite, et dès les premières semaines; la sécheresse muqueuse s'atténue, la dysphagie disparaît, les larmes revien-

nent, la langue se repapille, la peau reprend un aspect et une sécrétion normale, les ongles redeviennent normaux;

- c) c'est le fer sérique qui est le plus lent à se rétablir à un taux normal. Si les symptômes précédents ont régressé en un à deux mois, la sidéropénie persiste si le traitement martial n'est pas continué : le fer injecté ou ingéré comble d'abord le déficit tissulaire, puis hémoglobinique, et en dernier lieu seulement les dépôts retrouvent leur teneur normale en fer. Aussi la réfection de ces stocks nécessite-t-elle chez les malades achyliques une continuation du traitement martial de plusieurs semaines, sinon on risque une récurrence.
-

CONCLUSIONS

1° *Le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren comporte :*

- sécheresse de la bouche avec atrophie muqueuse et dépa-
pilliation linguale;
- sécheresse des yeux et de la muqueuse nasale;
- souvent sécheresse de la muqueuse ano-génitale avec
prurit;
- peau sèche, ichtyosique, avec koïlonychie;;
- atteinte ostéo-articulaire surtout à type de P.C.E.

2° *A ces manifestations cardinales on doit ajouter des signes qui jusqu'ici n'avaient pas été rattachés à ce syndrome :*

- la dysphagie avec atrophie muqueuse œsophagienne
(syndrome de Plummer-Vinson);
- les troubles gastriques radiologiques, sécrétoires, phy-
siologiques (achylie);
- les troubles hématologiques (anémie, hypochromie, chute
du fer sérique), que l'on retrouve chez nos cinq mala-
des.

3° *Les troubles des muqueuses et de la peau sont identi-
ques aux troubles cutané-muqueux décrits par les hématolo-
gistes dans l'anémie hypochrome ferriprive de Hayem-Faber.*

4° *Cette identité physio-pathologique doit conduire à une
identité thérapeutique.*

5° *L'épreuve du fer thérapeutique amène en effet une gué-
rison, lente comme dans l'anémie de Hayem-Faber, qui demande
un traitement énergique et assez longtemps poursuivi pour
éviter les récidives.*

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GOUGEROT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ALLIGTER (Herman V.). — Dryness of the mouth. (*Arch. of Derm. and Syph.*, Chicago, 62, n° 6, déc. 1950.)
- BERARDINELLI (W.) (Rio-de-Janeiro). — Syndrome de Gougerot-Sjögren. (*Lyon Chirurgical*, t. 45, n° 3, avril 1950.)
- BERNARD (Jean). — Maladies du sang.
- BOULEY (H.). — Fluor in E.M.C. (intoxications).
- CHEVALLIER (P.). — Les métanémies. (*Journal Méd. Fr.*, décembre 1937.)
— Le syndrome d'atrophie inflammatoire curable des muqueuses digestives au cours des hémopathies. (*Sem. des Hôp.*, XVIII, n° 1, 1942.)
- DEGOS (R.). — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 juillet 1944.)
- DEGOS (R.) et DECHAUME (M.). — (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 12 janvier 1939.)
- DEGOS (R.), HÉNAULT (M.) et GOURY-LAFFONT (M.). — (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 12 janvier 1939; 8 octobre 1942.)
- DEGOS (R.), LION (R.) et ANCELIN. — (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 8 juin 1944.)
- GOUGEROT (H.). — (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 12 novembre 1925; 12 janvier 1939.)
— (*Bulletin Médical*, 24-27 mars 1926.)
- GOUGEROT (H.) et CARTEAUD (A.). — (*Arch. Clin. St-Louis*, mars 1938.)
- GIROUD (A.) et RATSIMAMANGA (A.-R.). — Acide ascorbique, vitamine C.
- HEMMELER. — Métabolisme du Fer.
- HILLEMAND. — Maladies de l'estomac, de l'œsophage et du duodénum.

- MALLARMÉ. — Signes digestifs des anémies; in HILLEMAND : maladies de l'estomac, de l'œsophage et du duodénum.
- MOURIQUAND (G.). — Dystrophies par avitaminose A.
— Dystrophies par avitaminose C.
— In E.M.C. (maladies de la nutrition).
- ROYER (E.-P.). — L'avitaminose B2. (*Thèse*, Paris.)
- SÈZE (S. DE), HARTMANN (E.) et VERMEIL (J.). — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 janvier 1947; 7 février 1947.)
- SÈZE (S. DE), HARTMANN (E.), DENIS (A.) et MAIGNE (M^me). — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 décembre 1947.)
- SIMON (Cl.). — (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 12 janvier 1939.)
- STEWART (Th.-W.). — Manifestations cutanées et muqueuses de l'anémie hypochrome achylique essentielle. (*Thèse*, Paris, 1937.)
- THIERS (H.). — (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 10 février 1949.)
- TOURAINÉ (A.). — La xérodermostéose. (*Presse Médicale*, 15 avril 1950.)
-

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)

